

**4,5-DINITROIMIDAZOLE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP63310873  
**Publication date:** 1988-12-19  
**Inventor:** INAYAMA SEIICHI; others: 01  
**Applicant:** TAIHO YAKUHHIN KOGYO KK  
**Classification:**  
- international: C07D233/91  
- european:  
**Application number:** JP19870144473 19870609  
**Priority number(s):**

**BEST AVAILABLE COPY****Abstract of JP63310873**

**NEW MATERIAL:** A 4,5-dinitroimidazole derivative shown by formula I (R is H or lower alkoxymethyl) and a salt thereof.

**EXAMPLE:** 1-(2-Hydroxyethyl)-4,5-dinitroimidazole.

**USE:** Useful as a radiosensitizer showing excellent radiosensitization with low concentration.

**PREPARATION:** For example, 1mol. 4,5-dinitroimidazole is reacted with preferably about 9-63mol. ethylene oxide shown by formula II in the presence or absence of a solvent at about 25-60 deg.C for about 3-70hr to give a compound shown by formula I.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-310873

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)12月19日

C 07 D 233/91  
// A 61 K 31/415

ADU

7624-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 4, 5-ジニトロイミダゾール誘導体

⑯ 特 願 昭62-144473

⑰ 出 願 昭62(1987)6月9日

特許法第30条第1項適用 昭和62年3月10日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第107年会講演要旨集」において発表

⑱ 発 明 者 稲 山 誠 一 東京都狛江市猪方3-16-9

⑲ 発 明 者 堀 均 東京都三鷹市井口211-24

⑳ 出 願 人 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27

㉑ 代 理 人 弁理士 田 村 巖

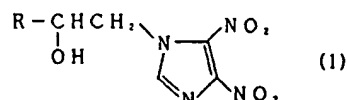
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

4, 5-ジニトロイミダゾール誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



(式中、Rは水素原子又は低級アルコキシメチル基を示す)で表わされる4, 5-ジニトロイミダゾール誘導体及びその塩。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

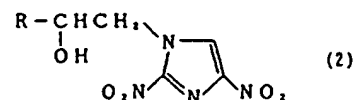
本発明は、新規な4, 5-ジニトロイミダゾール誘導体に関し、これらは放射線増感剤として有用である。

## (従来技術)

癌治療において、放射線治療法は、外科療法や化学療法とともに、重要な地位を占めている。しかし、固形癌中に存在する低酸素細胞は放射線照

射に対して強く抵抗するため、放射線照射だけで癌組織を完全に破壊することは困難である。そこで、この低酸素細胞の放射線感受性を高める薬物(放射線増感剤)の開発努力が行われている。例えば、ミソニダゾールやメトロニダゾールのようなニトロイミダゾール誘導体が知られている。ミソニダゾールは細胞レベルでの増感実験では10<sup>-6</sup>Mの濃度で酸素下と同等の増感効果を示した。その後、ミソニダゾールの臨床応用が開始され、その効果が検討されたが、知覚障害、嘔気、嘔吐、聴力障害、痙攣等の神経障害の発現が観察され、増感効果についてはコントロールと有為差がないことが明らかとなった。

又、ジャーナル オブ ノディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 1981, 24, 601-604には一般式



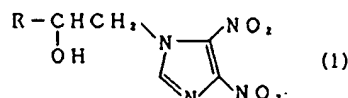
(式中、Rは水素、メチル基、2-クロロエチル基又は2-ノトキシメチル基を示す)で表わされる2,4-ジニトロイミダゾール誘導体がミソニダゾールの1/5の濃度で同等な増感効果を示すことが開示されている。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は上記ミソニダゾール及び2,4-ジニトロイミダゾール誘導体よりもより低濃度で、強力な放射線増感効果を有する化合物を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明は一般式



(式中、Rは水素原子又は低級アルコキシメチル基を示す)で表わされる4,5-ジニトロイミダゾール誘導体及びその塩に係る。

式中、Rで示される低級アルコキシメチル基としてはメトキシメチル、エトキシメチル、プロピ

ール1モルに対し、エチレンオキサイド化合物(3)を約9-63モルとするのが好ましい。反応温度及び反応時間は通常、約25-60℃、約3-70時間程度が好ましいが、これに限定されるものではない。溶媒としては本反応に影響を与えないものであればいずれでも良く、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が例示できる。かくして得られた本発明の4,5-ジニトロイミダゾール誘導体は、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の分離精製手段で単離することができる。

(実施例)

次に本発明の実施例、薬理試験結果を挙げて説明する。

実施例1 1-(2-ハイドロキシエチル)-

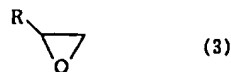
4,5-ジニトロイミダゾールの合成

4,5-ジニトロイミダゾール500mg(3.16mmol)を無水エタノール50mlに加え、60℃で加熱溶解させる。エチレンオキサイド8.9g(約10ml)を加え、4時間50分間、加熱撹拌した。溶媒を減圧除去し、得られた黄色結晶をメタノール-エチルエーテル

ルオキシメチル、イソプロピルオキシメチル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル等の炭素数1-6のアルコキシ基が置換したメチル基を意味する。

本発明に包含される塩としては薬学的に許容される塩であればいずれでもよく、当該薬学分野で通常使用される塩がこれに該当する。具体的には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ金属或いはアルカリ土類金属塩等である。

本発明化合物は例えば4,5-ジニトロイミダゾールに一般式



(式中、Rは前記に同じ)で表わされるエチレンオキサイド化合物(3)を溶媒の存在下或いは非存在下に反応させることにより製造される。上記化合物の反応割合は通常、4,5-ジニトロイミダゾ

から再結晶し、融点85-86℃の1-(2-ハイドロキシエチル)-4,5-ジニトロイミダゾール415mg(収率66%)を得た。

実施例2 1-(2-ハイドロキシ-3-ノトキシプロピル)-4,5-ジニトロイミダゾールの合成

4,5-ジニトロイミダゾール3500mg(22mmol)を室温で1,2-エポキシ-3-ノトキシプロパン2ml(19.6mmol)を加え、65時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、淡黄色油状物質の1-(2-ハイドロキシ-3-ノトキシプロピル)-4,5-ジニトロイミダゾール470mg(収率87%)を得た。

赤外吸収スペクトル(KBr)cm<sup>-1</sup> 3400, 1540, 1500

EI-MS m/z 199 (M<sup>+</sup>, -HNO<sub>2</sub>)

CI-MS m/z 247 (MH<sup>+</sup>), 200 (MH<sup>+</sup>, -HNO<sub>2</sub>)

高分解能MS: C, H, O, N: 計算値 246.0599  
実測値 246.0504

## ＜放射線増感効果及び毒性試験＞

第 1 表

各々、毒性を発現しない濃度の薬剤溶液に大腸菌 B/r を加えた懸濁液(約  $2.0 \times 10^6$  cells/ml)に窒素ガスを 18G 注射針を使用し、15 分間バブリングさせることにより調整した後、三菱医療用電子 LINAC, ML-6MA 型を用い、照射条件は 6 MV X 線で  $5.36 \text{ Gy/min}$  にし、照射線量  $120 \text{ Gy}$  で照射した。その後、それぞれの検体の懸濁液を希釈し、その  $0.1 \text{ ml}$  をプレート上に拡げ、 $37^\circ\text{C}$  の培養液で 15 時間培養し、プレート上に形成したコロニーをカウントし、同一条件下における対照群(薬剤を入れないもの)と比較し、セルサバイバルはこれらのコロニー形成により判断した。薬剤の放射線増感効果の程度を比較するため、増感効率を次式より判定した。結果を第 1 表に示す。

増感効率 =  $N/N_0$ 。(対照群)/ $N/N_0$ 。(薬剤投与群)

$N/N_0$  = 生存率

化 合 物	増 感 効 率
1-(2-ハイドロキシエチル)-4,5-ジニトロイミダゾール	2.20 (1 $\mu\text{M}$ ) 2.60 (10 $\mu\text{M}$ ) 6.70 (0.1 $\text{mM}$ )
1-(2-ハイドロキシ-3-メトキシプロピル)-4,5-ジニトロイミダゾール	5.96 (0.1 $\text{mM}$ )
1-(2-ハイドロキシエチル)-2,4-ジニトロイミダゾール	2.42 (1 $\text{mM}$ )
ミソニダゾール	1.59 (1 $\text{mM}$ )

## (発明の効果)

本発明化合物は 1-(2-ハイドロキシエチル)-2,4-ジニトロイミダゾール及びミソニダゾールと比較し、低濃度で同等又はそれより優れた放射線増感効果を示した。

(以 上)

出 願 人 大鵬薬品工業株式会社  
代 理 人 弁理士 田 村 歳